

Racematspaltung von Aminosäureamiden und -hydraziden

VON GÜNTER LOSSE, HANS-JOACHIM HEBEL und CHRISTA KÄSTNER

Herrn Professor Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

D,L-Aminosäureamide und -hydrazide bilden mit Weinsäurederivaten wie Dibenzoyl-D-weinsäure diastereomere Tartrate, die sich sehr gut zur Trennung in die optischen Antipoden eignen. Die Anwendung dieser Methode wird an mehreren Beispielen erläutert.

Das klassische Verfahren EMIL FISCHERS zur chemischen Racematrennung von Aminosäuren ist in mancherlei Variation auf alle wichtigen Vertreter dieser Stoffklasse angewendet worden. Als Spaltbasen für acylierte Aminosäuren wurden statt der Alkaloide später auch α -Phenyläthylamin oder α -Fenchylamin herangezogen¹⁾. Alle diese und andere Verfahren bedienen sich jedoch relativ schwer zugänglicher Substanzen als optisch aktiver Hilfsstoffe.

In verschiedenen Arbeiten²⁾ haben wir gezeigt, daß sich methodische Vorteile dann ergeben, wenn man das FISCHERSche Verfahren hinsichtlich des Säure-Base-Charakters seiner Komponenten umkehrt und die Aminosäuren in Form ihrer Ester unter Verwendung der leicht zugänglichen D-Weinsäure und ihrer Derivate in die optischen Antipoden trennt.

Es war nun naheliegend, statt der Ester auch andere basische Aminosäurederivate als Zwischenstoffe zur Racematrennung der Aminosäuren heranzuziehen. Voraussetzung hierfür war nur eine hinreichende Beständigkeit und Basizität dieser Stoffe. Wie entsprechende Versuche zeigten, eignen sich in dieser Hinsicht besonders die Amide und die Hydrazide der Aminosäuren.

Die folgende Aufstellung gibt schematisch die erzielten Versuchsergebnisse bei der Racematrennung mehrerer Aminosäureamide und

¹⁾ A. W. INGERSOLL u. H. DE WITT, J. Amer. chem. Soc. **73**, 3360 (1951); L. R. OVERY u. A. W. INGERSOLL, ebenda **73**, 3363 (1951); C. P. WHEELER u. A. W. INGERSOLL, ebenda **73**, 4604 (1951).

²⁾ G. LOSSE u. Mitarb., Chem. Ber. **91**, 2410 (1958).

-hydrazide wieder. In allen Fällen wurden die besten Trenneffekte durch Dibenzoylweinsäure erzielt. Alle Versuche wurden bei Zimmertemperatur unter Verwendung der niederen Alkohole als Lösungsmittel ausgeführt.

In der letzten Spalte der Tabelle sind die optischen Reinheitsgrade der aus den Kristallisationsansätzen isolierten diastereomeren Tartrate angegeben. Diese Werte wurden durch Überführung der Rohsalze in die Aminosäureantipoden gewonnen.

Die Aufarbeitung der diastereomeren Salze erfolgt zweckmäßig durch Zersetzung mit Salzsäure. Dabei gewinnt man unter Abspaltung der Dibenzoylweinsäure die antipodischen Amid- bzw. Hydrazidhydrochloride, welche hydrolytisch zu den entsprechenden Aminosäureantipoden abgebaut werden können. Das Umkristallisieren der Rohprodukte zu den optisch reinen Verbindungen führt man entweder auf der Tartrat- oder Hydrochloridstufe aus. In allen Fällen ließen sich die optischen Antipoden der Aminosäuren in guter Ausbeute isolieren.

Beschreibung der Versuche

(alle Schmelzpunkte sind korrigiert)

I. Racematspaltung der Aminosäure-amide

A. Ausgangsstoffe

1. Dibenzoyl-*D*-weinsäure

Nach C. L. BUTLER und L. H. CRETCHER³⁾ aus *D*-Weinsäure und Benzoylchlorid. Schmp. 90°.

$[\alpha]_D^{20}$: -110,8° (c = 0,99 in Äthanol).

2. *D,L*-Leucinamid

D,L-Leucinäthylester-hydrochlorid: 20 g *D,L*-Leucin wurden in 200 cm³ absolutem Äthanol suspendiert und mit trockenem Chlorwasserstoff gesättigt. Nach Einengen im Vakuum wurde die Operation wiederholt, mit Äther das *D,L*-Leucinäthylesterhydrochlorid ausgefällt und aus Alkohol—Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 27,0 g entspr. 91% d. Th.; Schmp. 145°.

D,L-Leucinäthylester: Der Ester wurde aus 20 g *D,L*-Leucinäthylester-hydrochlorid nach S. M. McELVAIN und J. F. VOZZA⁴⁾ mit gasförmigem Ammoniak in absolutem Äther freigesetzt.

Ausbeute: 15,5 g entspr. 95% d. Th.

D,L-Leucinamid: Entspr. der Vorschrift von R. W. CHAMBERS und F. H. CARPENTER⁵⁾ wurden 10 g *D,L*-Leucinäthylester mit 150 cm³ bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Methanol im geschlossenen Gefäß 3 Tage stehen gelassen. Nach Entfernung des Lösungs-

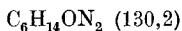
³⁾ C. L. BUTLER u. L. H. CRETCHER, J. Amer. chem. Soc. **55**, 2605 (1933).

⁴⁾ S. M. McELVAIN u. J. F. VOZZA, J. Amer. chem. Soc. **71**, 896 (1949).

⁵⁾ R. W. CHAMBERS u. F. H. CARPENTER, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1522 (1955).

mittels im Vakuum wurde der Rückstand mit 20 cm³ absolutem Äther ausgezogen und aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 7,3 g entspr. 90% d. Th.; Schmp. 108–109°.



ber. C 55,35 H 10,84 N 21,52
gef. 54,91 10,80 21,70.

3. D,L-Serinamid

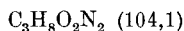
D,L-Serinmethylester-hydrochlorid: 10 g D,L-Serin wurden in 300 cm³ absolutem Methanol suspendiert und bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Einengen im Vakuum bis zur Kristallisation und Umkristallisieren aus Alkohol–Äther ließen sich 13,0 g (80% d. Th.) isolieren. Schmp. 134°.

D,L-Serinmethylester: Aus 10 g D,L-Serinmethylester-hydrochlorid nach G. HILLMANN⁶⁾ mit 2proz. gesättigter ammoniakalischer Chloroformlösung.

Ausbeute: 6,5 g entspr. 85% d. Th.

D,L-Serinamid: Nach R. W. CHAMBERS und F. H. CARPENTER⁵⁾ aus 6 g D,L-Serinmethylester mit gesättigter ammoniakalischer Methanollösung. Nach dreitägigem Stehen bei Normaltemperatur in geschlossenem Gefäß wurde im Vakuum Ammoniak und Methanol entfernt und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute: 4,2 g entspr. 80% d. Th.; Schmp. 96–97°.



ber. C 34,65 H 7,74 N 26,93
gef. 34,47 7,86 26,72.

⁶⁾ G. HILLMANN, Z. Naturforsch. **1**, 682 (1946).

Racematspaltung von Aminosäure-amiden

Ausgangsstoff	Kristallisat	Mutterlauge	Optische Reinheit der getrennten Tartrate	
			L	D
D, L-Leucinamid	L-Amid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	D-Amid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	70%	60%
D, L-Serinamid	L-Amid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	D-Amid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	75%	60%
D, L-Tyrosinamid	L-Amid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	D-Amid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	65%	50%
Racematspaltung von Aminosäure-hydraziden				
D, L-Valinhydrazid	L-Hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	D-Hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	80%	65%
D, L-Leucinhydrazid	L-Hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	D-Hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	80%	70%
D, L-Phenylalanin-hydrazid	D-Hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	L-Hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat	95%	90%

4. *D,L-Tyrosinamid*

D,L-Tyrosinäthylester-hydrochlorid: 10 g *D,L*-Tyrosin wurden mit 70 cm³ absolutem Alkohol übergossen und bis zur Lösung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Zugabe von 150 cm³ absolutem Alkohol wurde 3 Stunden am Rückfluß erhitzt und nach Entfernung des Alkohols im Vakuum der Rückstand aus Alkohol—Äther umkristallisiert⁷⁾.

Ausbeute: 13,0 g entspr. 95% d. Th.; Schmp. 166—167°.

D,L-Tyrosinäthylester: Aus 10 g *D,L*-Tyrosinäthylester-hydrochlorid entspr. der Vorschrift von EMIL FISCHER⁷⁾.

Ausbeute: 8,0 g entspr. 93% d. Th.; Schmp. 108—109°.

D,L-Tyrosinamid: Nach CHAMBERS und CARPENTER⁵⁾ aus 2 g *D,L*-Tyrosinäthylester mit bei 0° mit Ammoniak gesättigtem Methanol.

Ausbeute: 1,5 g entspr. 87% d. Th.; Schmp. 160,5—162°.

$C_9H_{12}O_2N_2$ (180,2)	ber. C 59,98	H 6,72	N 15,54
	gef. 59,75	6,85	15,63.

B. Racematspaltung des Leucinamides

5,0 g *D,L*-Leucinamid wurden in 25 cm³ absolutem Methanol gelöst und mit einer filtrierten Lösung von 14,5 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 50 cm³ absolutem Methanol versetzt. Die Kristallisation setzte nach wenigen Minuten ein. Nach 24 Stunden wurde das *L*-Leucinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat abgesaugt.

Ausbeute: 8,5 g (92% d. Th.); Schmp. 189—191°.

$[\alpha]_D^{20}$: -86,1° (c = 1,28 in Methanol).

$C_{24}H_{28}O_9N_2$ (488,5)	ber. N 5,74	gef. N 6,03.
------------------------------	-------------	--------------

Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Methanol wurden 4,8 g (57% d. Th.) optisch reines Salz erhalten.

Schmp. 192°. $[\alpha]_D^{20}$: -85,4° (c = 1,05 in Methanol).

$C_{24}H_{28}O_9N_2$ (488,5)	ber. C 59,01	H 5,78	N 5,74
	gef. 58,83	6,08	6,10.

Durch Zufügen von Äther zur Mutterlauge des Spaltansatzes wurden noch 1—2 g Salz geringerer optischer Reinheit isoliert. Das Filtrat wurde im Vakuum zum Sirup eingedampft und das *D*-Leucinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat mit viel Äther ausgefällt.

Ausbeute: 8,0 g entspr. 87% d. Th.; Schmp. 170—176°.

$[\alpha]_D^{20}$: -92,7° (c = 1,00 in Methanol).

Gef. N 6,04.

Nach mehrfachem Umkristallisieren aus Alkohol—Äther wurden 2,6 g (30% d. Th.) der optisch reinen Verbindung erhalten.

Schmp. 176—178°. $[\alpha]_D^{20}$: -92,2° (c = 1,42 in Methanol).

Gef. C 59,16 H 5,95 N 5,70.

⁷⁾ E. FISCHER, Ber. dtseh. chem. Ges. **34**, 451 (1901).

Gewinnung der optisch aktiven Leucinamid-hydrochloride

L-Leucinamid-hydrochlorid: Reines L-Leucinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat wurde in wenig absolutem Alkohol suspendiert und bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei das Salz in Lösung ging. Mit absolutem Äther wurde das L-Leucinamidhydrochlorid ausgefällt.

Ausbeute: 95% d. Th., bezogen auf eingesetztes Tartrat.

Schmp. 244°. $[\alpha]_D^{20}$: +10,08° (c = 2,06 in Wasser),
 $[\alpha]_D^{20}$: +10,96° (c = 2,64 in n HCl).

E. L. SMITH und D. H. SPACKMANN⁸⁾ geben für L-Leucinamidhydrochlorid die spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: +10,0° (c = 1,0 in Wasser) an. D. S. ROBINSON⁹⁾ fand für L-Leucinamidhydrochlorid den Drehwert von $[\alpha]_D^{20}$: +10,8° (c = 3,0 in n HCl. Danach lag die optisch reine Verbindung vor.

$C_6H_{14}ON_2 \cdot HCl$ (166,7)	ber.	C 43,24	H 9,07	N 16,81
	gef.	43,34	9,24	17,05.

D-Leucinamid-hydrochlorid: In gleicher Weise wie beim L-Antipoden wurde aus dem reinen D-Leucinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat das D-Leucinamid-hydrochlorid hergestellt. Ausbeute 94% d. Th., bezogen auf eingesetztes Tartrat. Schmp. 235 bis 237°.

$[\alpha]_D^{20}$: -10,02 (c = 1,49 in Wasser),
 $[\alpha]_D^{20}$: -10,92 (c = 1,96 in n HCl).

Gef. C 43,21 H 9,20 N 16,67.

D. S. ROBINSON⁹⁾ gibt für D-Leucinamid-hydrochlorid den Drehwert von $[\alpha]_D^{20}$: -10,9° (c = 3,0 in n HCl) an. Der D-Antipode wurde also ebenfalls rein erhalten.

Die Überführung der aus dem Spaltansatz gewonnenen diastereomeren Rohtartrate in die antipodischen Amid-hydrochloride lieferte Verbindungen mit den Drehwerten $[\alpha]_D^{20}$: +6,80° und $[\alpha]_D^{20}$: -6,20°. Dies entspricht einer optischen Reinheit von 68 bzw. 62%.

Gewinnung der optisch aktiven Leucin-hydrochloride

L-Leucin-hydrochlorid: L-Leucinamid-hydrochlorid wurde mit der hundertfachen Menge 20proz. Salzsäure drei Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann die Säure im Vakuum entfernt. Der vollständig getrocknete Rückstand wurde mit absolutem Isopropylalkohol behandelt, vom ungelösten Ammoniumchlorid abfiltriert und das L-Leucin-hydrochlorid mit abs. Äther ausgefällt.

Ausbeute: 90% d. Th., bezogen auf das Amidhydrochlorid.

Schmp. 236—238°. $[\alpha]_D^{20}$: +15,8° (c = 1,82 in 20proz. Salzsäure).

E. FISCHER und O. WARBURG¹⁰⁾ geben für L-Leucin die Drehung $[\alpha]_D^{20}$: +15,9° (in 20proz. Salzsäure) an. Das Produkt war demnach optisch rein.

$C_6H_{13}O_2N \cdot HCl$ (167,5)	ber.	C 43,01	H 8,36	N 8,36
	gef.	43,31	8,77	8,18.

⁸⁾ E. L. SMITH u. D. H. SPACKMANN, J. biol. Chem. **212**, 290 (1955).

⁹⁾ D. S. ROBINSON, J. biol. Chem. **202**, 2 (1953).

¹⁰⁾ E. FISCHER u. O. WARBURG, Ber. deutsch. chem. Ges. **38**, 4002 (1905).

D-Leucin-hydrochlorid: Entsprechend wie beim L-Antipoden wurde aus D-Leucinamid-hydrochlorid das reine D-Leucin-hydrochlorid gewonnen.

Ausbeute: 90% d. Th.; Schmp. 236–238°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-15,9^\circ$ ($c = 1,35$ in 20proz. Salzsäure).

Gef. C 42,87 H 8,48 N 8,62.

Der Literaturwert für D-Leucinhydrochlorid¹⁰⁾ beträgt $-15,6^\circ$ (in 20proz. Salzsäure).

C. Racematspaltung des Serinamides

6,2 g D,L-Serinamid wurden in 30 cm³ absolutem Methanol gelöst, filtriert und mit einer ebenfalls filtrierten Lösung von 23,6 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 40 cm³ absolutem Methanol versetzt. Die Kristallisation setzte nach kurzer Zeit ein, nach drei Tagen wurde das L-Serinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat abgesaugt.

Ausbeute: 13,3 g, entspr. 92% d. Th.; Schmp. 178–180°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-93,1^\circ$ ($c = 1,37$ in Methanol).

C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀ N ₂ (462,4)	ber.	C 54,66	H 4,81	N 6,07
	gef.	54,37	5,10	6,17.

Wie der Abbau des L-Amidtartrates zum L-Amid-hydrochlorid und zur freien L-Aminosäure zeigte, lag es in einer optischen Reinheit von 75% vor.

Nach dem Umkristallisieren aus absolutem Methanol resultierten 8,7 g (60% d. Th.) reines Salz. Schmp. 182,5–183,5°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-92,4^\circ$ ($c = 1,10$ in Methanol).

gef. C 54,41 H 4,93 N 6,38.

Nach Hinzufügen von Äther zum Filtrat des Spaltansatzes kristallisierten noch 1–2 g Salz geringerer optischer Reinheit aus. Das Filtrat wurde im Vakuum bis fast zur Trockne eingedampft und mit viel absolutem Äther das rohe D-Serinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat ausgefällt.

Ausbeute: 12,4 g entspr. 85% d. Th.; Schmp. 158–161°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $-88,3^\circ$ ($c = 1,16$ in Methanol).

Gef. C 54,24 H 4,88 N 6,13.

Gewinnung der optisch aktiven Serinamid-hydrochloride

L-Serinamid-hydrochlorid: In die Suspension des gereinigten L-Serinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrates in abs. Äthanol wurde bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei das Salz in Lösung ging. Mit absolutem Äther wurde das L-Serinamid-hydrochlorid ausgefällt.

Ausbeute: 85%, bezogen auf eingesetztes Tartrat.

Schmp. 187–188°. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: $+13,2^\circ$ ($c = 1,10$ in Wasser).

C ₃ H ₈ O ₂ N ₂ · HCl (140,5)	ber.	C 25,63	H 6,45	N 19,94
	gef.	25,74	6,44	19,76.

Die Verseifung zum L-Serin-hydrochlorid zeigte, daß die Verbindung optisch rein vorlag.

D-Serinamid-hydrochlorid: Das rohe D-Serinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat wurde in gleicher Weise wie beim L-Antipoden in das D-Serinamid-hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 92% d. Th., bezogen auf eingesetztes Tartrat.

Schmp. 184–186°. $[\alpha]_D^{20}$: $-8,36^\circ$ ($c=1,26$ in Wasser), entspr. 62% optischer Reinheit.

Gef. N 20,14.

Durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol–Äther wurde das optisch reine D-Serinamid-hydrochlorid erhalten.

Ausbeute: 75%, bezogen auf das rohe Amidhydrochlorid.

Schmp. 183–184°. $[\alpha]_D^{20}$: $-13,42^\circ$ ($c = 0,56$ in Wasser).

Gef. C 25,84 H 6,77 N 19,89.

Auch hier zeigte die Verseifung zum D-Serinhydrochlorid, daß die Substanz optisch rein vorlag.

Gewinnung der optisch aktiven Serine

L-Serin: L-Serinamid-hydrochlorid wurde mit der 40fachen Menge 5 n HCl eine Stunde im Ölbad auf 120° erhitzt, die Säure dann im Vakuum entfernt, der Rückstand in der eben nötigen Menge Wasser gelöst und die 10fache Menge Alkohol zugefügt. Das L-Serin ließ sich mit dem 1,3fachen der berechneten Menge Anilin ausfällen.

Ausbeute: 90% d. Th., bezogen auf L-Serinamid-hydrochlorid.

Schmp. 224–226°. $[\alpha]_D^{20}$: $-6,7^\circ$ ($c = 1,79$ in Wasser).

EMIL FISCHER¹¹⁾ gibt für L-Serin in wäßriger Lösung den Drehwert von $[\alpha]_D^{20}$: $-6,83^\circ \pm 0,1$ an.

L-Serin-hydrochlorid: Aus L-Serin durch Eindampfen mit Salzsäure. Schmp. 128–131°. $[\alpha]_D^{20}$: $+14,64^\circ$ ($c = 0,47$ in n HCl). F. SCHNEIDER¹²⁾ fand für das L-Serinhydrochlorid die Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: $+14,75^\circ$ (in n HCl). Die Verbindung lag also optisch rein vor.

D-Serin: Die Verbindung wurde auf dieselbe Weise aus D-Serinamid-hydrochlorid erhalten, wie beim L-Antipoden beschrieben.

Ausbeute: 85% d. Th.; Schmp. 230–231°.

$[\alpha]_D^{20}$: $+6,97^\circ$ ($c = 1,43$ in Wasser).

E. FISCHER¹³⁾ fand für D-Serin in wäßriger Lösung $[\alpha]_D^{20}$: $+6,87^\circ$.

D-Serin-hydrochlorid: Schmp. 130–132°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-14,47^\circ$ ($c = 0,76$ in n HCl).

E. FISCHER und W. A. JACOBS¹³⁾ geben für D-Serin-hydrochlorid die spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20}$: $-14,32^\circ$ (in n HCl) an.

D. Racematspaltung des Tyrosinamides

4,0 g D,L-Tyrosinamid wurden in 150 cm³ n-Propanol gelöst, filtriert und mit einer filtrierten Lösung von 16,7 g (2 Mole auf 1 Mol Amid) Dibenzoyl-D-weinsäure in 70 cm³ n-Propanol versetzt. Nach 60 Stunden wurde das L-Tyrosinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat abgesaugt.

¹¹⁾ E. FISCHER, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 2948 (1906).

¹²⁾ F. SCHNEIDER, Liebigs Ann. Chem. **529**, 10 (1937).

¹³⁾ E. FISCHER u. W. A. JACOBS, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 2946 (1906).

Ausbeute: 5,2 g entspr. 87% d. Th.; Schmp. 172–175°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-74,3^\circ$ ($c = 1,28$ in Methanol).

$C_{27}H_{26}O_{10}N_2$ (538,5) ber. N 5,20 gef. N 5,36.

Die Überführung dieses Rohsalzes in L-Tyrosinamid und L-Tyrosin zeigte, daß es in 65proz. optischer Reinheit isoliert wurde. Durch Umkristallisieren aus Alkohol–Äther wurden 3,1 g (60% d. Th.) optisch reines Salz erhalten. Schmp. 177–178°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-69,3^\circ$ ($c = 1,15$ in Methanol).

$C_{27}H_{26}O_{10}N_2$ (538,5) ber. C 60,20 H 4,83 N 5,20
gef. 60,20 5,22 5,36.

Das Filtrat des Spaltansatzes wurde im Vakuum eingedampft und mit Äther das D-Tyrosinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat ausgefällt.

Ausbeute: 5,9 g entspr. 98% d. Th.; Schmp. 165–168°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-79,7^\circ$ ($c = 0,62$ in Methanol).

Gef. N 5,26.

Gewinnung der optisch aktiven Tyrosinamid-hydrochloride

L-Tyrosinamid-hydrochlorid-monohydrat: In die Suspension von reinem L-Tyrosinamid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat in absolutem Alkohol wurde bis zur Sättigung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Salz ging dabei in Lösung und L-Tyrosinamid-hydrochlorid-monohydrat wurde mit absolutem Äther ausgefällt.

Ausbeute: 80% d. Th.; Schmp. 238–239°.

$[\alpha]_D^{20}$: $+28,8^\circ$ ($c = 0,74$ in 80proz. Alkohol).

Die Verseifung zum L-Tyrosin zeigte, daß die Verbindung in optisch reiner Form vorlag.

$C_9H_{12}O_2N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (234,7) ber. C 46,06 H 6,40 N 11,94
gef. 46,11 6,84 12,00.

Zum Nachweis des Kristallwassers wurden 227,9 mg L-Tyrosinamid-hydrochlorid-monohydrat zwei Stunden über P_2O_5 in der Trockenpistole im Vakuum auf 100° erwärmt. Auswaage 209,9 mg. Verlust 18,0 mg (theoret. 17,5 mg).

D-Tyrosinamid-hydrochlorid-monohydrat: Die Verbindung wurde entsprechend wie der Antipode aus dem rohen diastereomeren D-Tartrat isoliert. Ausbeute: 80% d. Th.; Schmp. 235–237°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-14,12^\circ$ ($c = 0,66$ in 80proz. Äthanol) entspr. einer 50proz. optischen Reinheit.

$C_9H_{12}O_2N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (234,7) ber. C 46,06 H 6,40 N 11,94
gef. 46,05 5,94 12,30.

Durch fraktioniertes Kristallisieren aus Alkohol–Äther wurde das optisch reine D-Tyrosinamid-hydrochlorid-monohydrat erhalten.

Ausbeute: 70% d. Th., bezogen auf rohes Amidhydrochlorid.

Schmp. 237–238°. $[\alpha]_D^{20}$: $-27,9^\circ$ ($c = 0,79$ in 80proz. Alkohol).

Die Verseifung zu D-Tyrosin zeigte, daß das D-Tyrosinamid-hydrochlorid-monohydrat in einer optischen Reinheit von 96,7% vorlag.

Gef. C 46,19 H 6,61 N 12,05.

Gewinnung der optisch aktiven Tyrosine

L-Tyrosin: L-Tyrosinamid-hydrochlorid-monohydrat wurde mit der 40fachen Menge 5 n HCl eine Stunde im Ölbad auf 120° erhitzt. Die Salzsäure wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die 1,3fache der berechneten Menge Anilin, in Alkohol gelöst, zugefügt. Das ausgefallene L-Tyrosin wurde aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 80% d. Th. Schmp. 280–285°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-10,0^\circ$ ($c = 1,86$ in n HCl).

D-Tyrosin: Seine Darstellung erfolgte entsprechend aus dem gereinigten D-Amid-hydrochlorid-monohydrat. Ausbeute: 81% d. Th. Schmp. 280–283°.

$[\alpha]_D^{20}$: $+9,88^\circ$ ($c = 1,64$ in n HCl),

$[\alpha]_D^{20}$: $+8,63^\circ$ ($c = 1,05$ in 21proz. HCl).

Nach den Literaturangaben¹⁴⁾ waren die so gewonnenen Tyrosinantipoden optisch rein.

II. Racematspaltung der Aminosäure-hydrazide

A. Ausgangsstoffe

Die D,L-Aminosäurehydrazide wurden aus den Äthylestern (Valinester: Sdp.₁₀ 66–68°; Leucinester: Sdp.₁₂ 84°; Phenylalaninester: Sdp.₁₀ 142–144°) durch zweistündiges Erhitzen mit 1,5 Molen 100proz. Hydrazinhydrat in abs. Äthanol auf dem siedenden Wasserbad hergestellt¹⁵⁾. Die so gewonnene Lösung wurde nach 24 Stunden im Vakuum eingedampft und der verbliebene Rückstand mit abs. Äther bis zur Kristallisation verrieben. Nach dem Umkristallisieren aus abs. Äthanol-Äther resultierten die reinen Hydrazide:

D,L-Valinhydrasid: Ausbeute 75% d. Th.; Schmp. 103–104°.

C ₅ H ₁₃ ON ₃ (131,2)	ber.	C 45,78	H 9,99	N 32,03
	gef.	45,67	9,89	32,05.

D,L-Leucinhydrasid: Ausbeute 70% d. Th.; Schmp. 87°.

C ₆ H ₁₅ ON ₃ (145,1)	ber.	C 49,65	H 10,42	N 28,95
	gef.	49,42	10,31	28,79.

D,L-Phenylalanin-hydrasid: Ausbeute 90% d. Th.; Schmp. 82–83°¹⁶⁾.

B. Racematspaltung des Valinhydrasides

Die Lösung von 4,0 g D,L-Valinhydrasid in 40 cm³ abs. Methanol wurde bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 11,5 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 60 cm³ abs. Methanol vereinigt. Nach einem Tag hatte sich das L-Valinhydrasid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat fast vollständig ausgeschieden.

Ausbeute: 6,7 g, entspr. 90% d. Th.; Schmp. 198–200°.

$[\alpha]_D^{21}$: $-78,2^\circ$ ($c = 0,44$ in abs. Methanol).

C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₉ (489,5)	ber.	C 56,43	H 5,56	N 8,58
	gef.	56,48	5,83	8,17.

¹⁴⁾ E. ABDERHALDEN, Hoppe-Seylers Z. physiol. Ch. **131**, 280 (1924).

¹⁵⁾ H. L. YALE u. Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **75**, 1933 (1953); E. A. ZELLER, L. A. BLANKSMA u. J. A. CARBON, Helv. chim. Acta **40**, 257 (1957).

¹⁶⁾ K. SCHLÖGL u. G. KORGER, Mh. Chem. **82**, 809 (1951).

Eine optisch unreine Zwischenfraktion von etwa 1 g wurde beim Einengen der Mutterlauge im Vakuum gewonnen. Durch völliges Eindampfen und Anreiben mit abs. Äther ließ sich das D-Valinhydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat gewinnen.

Ausbeute: 6,5 g, entspr. 87% d. Th., Schmp. 168°.

$[\alpha]_D^{21}$: $-94,7^\circ$ ($c = 0,40$ in abs. Methanol).

$C_{23}H_{27}N_3O_9$ (489,5) ber. N 8,58 gef. N 8,74.

Gewinnung der antipodischen Valinhydrazid-dihydrochloride

Das L- sowie D-Hydrazidtartrat aus dem Spaltansatz wurde zur Verbesserung der optischen Reinheit zweimal aus Methanol—Äther umkristallisiert. Aus den so gereinigten Tartraten ließen sich die antipodischen Hydrazid-dihydrochloride und die freien Aminosäuren in optisch reiner Form darstellen.

L-Valinhydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat:

Ausbeute: 65% d. Th., bezogen auf Rohsalz; Schmp. 212—213°.

$[\alpha]_D^{21}$: $-75,7^\circ$ ($c = 0,45$ in abs. Methanol).

D-Valinhydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat:

Ausbeute: 60% d. Th., bezogen auf Rohsalz; Schmp. 174—175°.

$[\alpha]_D^{21}$: $-98,8^\circ$ ($c = 0,40$ in abs. Methanol).

$C_{23}H_{27}N_3O_9$ (489,5) ber. C 56,43 H 5,56 N 8,58

L-Verb. gef. 56,36 5,85 8,80

D-Verb. gef. 56,44 5,82 8,30.

Zur Herstellung der antipodischen Valinhydrazid-dihydrochloride wurden die reinen diastereomeren Tartrate mit 3proz. wäßriger Salzsäure erwärmt, bis sich die Dibenzoylweinsäure als Öl absetzte und sich im KUTSCHER-STEUDEL-Apparat extrahieren ließ. Durch Eindampfen der salzsauren Lösung im Vakuum und mehrmaliges Waschen mit Äther wurden die Hydrazid-dihydrochloride gewonnen.

L-Verbindung: Ausbeute: 80% d. Th., bezogen auf Tartrat; Schmp. 200—202°.

$[\alpha]_D^{21}$: $+47,5^\circ$ ($c = 0,65$ in Wasser).

D-Verbindung: Ausbeute: 80% d. Th., bezogen auf Tartrat; Schmp. 200—201°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-47,8^\circ$ ($c = 0,71$ in Wasser).

$C_5H_{13}O_3N \cdot 2HCl$ (204,1) ber. C 29,42 H 7,41 N 20,58

L-Verb. gef. 29,51 7,53 20,50

D-Verb. gef. 29,58 7,30 20,68.

Durch Umkristallisieren ließ sich der Drehwert der Hydraziddihydrochloride nicht weiter steigern. Ihre Verseifung führte zu den optisch reinen Aminosäureantipoden. Demgemäß lagen optisch reine Stoffe vor.

Die aus dem Spaltansatz isolierbaren diastereomeren Rohsalze lieferten ein L-Valinhydrazid-dihydrochlorid mit einer spezifischen Drehung $[\alpha]_D^{21}$: $+39,5^\circ$, d. h. 83proz. optischer Reinheit und ein D-Valinhydrazid-dihydrochlorid mit einem Drehwert von $[\alpha]_D^{21}$: $-31,2^\circ$, also 65proz. optischer Reinheit.

L-Verb. gef. C 29,02 H 7,53 N 20,26

D-Verb. gef. 29,50 7,41 20,80.

Die Verseifung der reinen antipodischen Valinhydrazid-dihydrochloride wurde durch 1—2stündiges Erhitzen mit 20proz. Salzsäure ausgeführt. Nach Abdestillieren der

Salzsäure im Vakuum wurde der Rückstand mit abs. Isopropylalkohol behandelt, wobei der größte Teil des Hydrazin-hydrochlorides ungelöst zurückblieb. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und mit 2proz. Ammoniaklösung neutralisiert. Ein Teil der Aminosäure fiel aus, die Hauptmenge wurde durch Zugabe von Aceton gefällt.

Nach Umfällen aus Wasser—Aceton lieferten die so gewonnenen Valinantipoden folgende Daten:

L-Valin: Ausbeute: 60% d. Th.; Schmp. 270—275°.

$[\alpha]_D^{21}$: +13,8° (c = 1,70 in Wasser).

D-Valin: Ausbeute: 60% d. Th.; Schmp. 280°.

$[\alpha]_D^{20}$: -13,95° (c = 1,85 in Wasser).

$C_5H_{11}O_2N$ (117,2)	ber.	C 51,26	H 9,46	N 11,95
	L-Verb.	gef. 51,22	9,52	11,62
	D-Verb.	gef. 50,97	9,42	11,66.

C. Racematspaltung des Leucin-hydrazides

2,0 g D,L-Leucinhydrazid und 5,2 g Dibenzoyl-D-weinsäure wurden in insgesamt 45 cm³ absolutem Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur zusammengegeben. Nach 1 Tag hatten sich 95% des gebildeten L-Leucinhydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrates ausgeschieden.

Ausbeute: 3,3 g; Schmp. 195—197°.

$[\alpha]_D^{20}$: -75,6° (c = 0,42 in abs. Methanol).

$C_{24}H_{29}O_9N_3$ (503,5)	ber.	C 57,24	H 5,80	N 8,34
	gef.	56,97	5,92	8,45.

Eine optisch unreine Zwischenfraktion von etwa 1 g wurde durch Einengen der Mutterlauge entfernt. Durch völliges Eindampfen der Mutterlauge im Vakuum und Zugabe von abs. Äther wurde das diastereomere D-Salz gefällt.

Ausbeute: 2,9 g, entspr. 84% d. Th.; Schmp. 165—167°.

$[\alpha]_D^{20}$: -92,2° (c = 0,41 in abs. Methanol).

Gef. N 8,17.

Gewinnung der antipodischen Leucinhydrazid-dihydrochloride

Zur Verbesserung der optischen Reinheit wurden die rohen diastereomeren Leucinhydrazidtartrate aus Methanol—Äther umkristallisiert:

L-Leucinhydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat:

Ausbeute: 60% d. Th., bezogen auf Rohsalz; Schmp. 202—203°.

$[\alpha]_D^{20}$: -74,0° (c = 0,43 in abs. Methanol).

D-Leucinhydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat:

Ausbeute: 60% d. Th., bezogen auf Rohsalz; Schmp. 174°.

$[\alpha]_D^{20}$: -94,0° (c = 0,41 in abs. Methanol).

$C_{24}H_{29}O_9N_3$ (503,5)	ber.	C 57,24	H 5,80	N 8,34
	L-Tartrat	gef. 57,26	5,92	8,28
	D-Tartrat	gef. 57,37	5,99	8,07.

Die antipodischen Leucinhydrazid-dihydrochloride wurden aus den Tartraten entsprechend wie beim Valin dargestellt.

L-Leucinhydrazid-dihydrochloride, gewonnen aus den gereinigten Tartraten:

L-Verbindung: Ausbeute 80% d. Th.; Schmp. 252–254°.

$[\alpha]_D^{20}$: +29,5° (c = 1,64 in Wasser).

D-Verbindung: Ausbeute 80% d. Th.; Schmp. 251–253°.

$[\alpha]_D^{20}$: -29,3° (c = 1,58 in Wasser).

$C_6H_{15}ON_3 \cdot 2HCl$ (218,1)	ber.	C 33,03	H 7,85	N 19,27
L-Verb.	gef.	32,79	7,92	19,24
D-Verb.	gef.	33,09	8,07	19,56.

Da sich der Drehwert durch Umkristallisieren nicht weiter steigern ließ, lagen die optisch reinen Hydrazid-dihydrochloride vor.

Leucinhydrazid-dihydrochloride, gewonnen aus den rohen Tartraten des Spaltansatzes:

L-Verbindung: $[\alpha]_D^{20}$: +23,5° (c = 1,50 in Wasser), entspr. 80proz. optischer Reinheit; gef. N 19,17.

D-Verbindung: $[\alpha]_D^{20}$: -21,1° (c = 1,62 in Wasser), entspr. 72proz. optischer Reinheit; gef. N 19,27.

Der Abbau der Leucinhydrazid-dihydrochloride zu den Aminosäureantipoden wurde wie beim Valin ausgeführt. Ausgegangen wurde von optisch reinen Hydrazid-dihydrochloriden.

L-Leucin: Ausbeute 75% d. Th.; Schmp. 270–275°.

$[\alpha]_D^{20}$: -10,35° (c = 2,25 in Wasser).

D-Leucin: Ausbeute 75% d. Th.; Schmp. 268–271°.

$[\alpha]_D^{21}$: +10,27 (c = 1,86 in Wasser).

$C_6H_{13}O_2N$ (131,2)	ber.	C 54,94	H 9,99	N 10,68
L-Verb.	gef.	54,71	10,14	10,89
D-Verb.	gef.	54,62	9,98	10,91.

D. Racematspaltung des Phenylalanin-hydrazides

Die Lösung von 5,0 g D,L-Phenylalanin-hydrazid in 100 cm³ abs. Äthanol wurde bei 20° mit einer Lösung von 10,5 g Dibenzoyl-D-weinsäure in 120 cm³ abs. Äthanol versetzt. Nach ungefähr 10 Minuten bildeten sich die ersten Kristallkeime, nach 16–18 Stunden hatte sich das D-Phenylalanin-hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat vollständig ausgeschieden.

Ausbeute: 7,6 g; Schmp. 158–159°.

$[\alpha]_D^{23}$: -92,5° (c = 0,40 in abs. Methanol).

$C_{27}H_{27}O_9N_3 \cdot 3H_2O$ (591,6)	ber.	N 7,10
	gef.	N 7,13.

Aus der Mutterlauge des Spaltansatzes kristallisierte das L-Hydrazidsalz nach 4–5-tägigem Stehen aus.

Ausbeute: 5,0 g; Schmp. 190–191°.

$[\alpha]_D^{23}$: -58,5° (c = 0,35 in abs. Methanol).

$C_{27}H_{27}O_9N_3$ (537,5)	ber.	C 60,32	H 5,06	N 7,82
	gef.	59,98	5,44	7,76.

Gewinnung der antipodischen Phenylalaninhydrazid-dihydrochloride

Zur Verbesserung der optischen Reinheit wurden die diastereomeren Hydrazidtartrate zweimal aus Alkohol—Äther umkristallisiert:

D-Phenylalanin-hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat:

Ausbeute: 50% d. Th., bezogen auf Rohtartrat; Schmp. 163°.

$[\alpha]_D^{23}$: $-94,7^\circ$ ($c = 0,41$ in abs. Methanol).

$C_{27}H_{27}O_9N_3 \cdot 3 H_2O$ (591,6)	ber.	C 54,82	H 5,62	N 7,10
	gef.	54,58	5,97	7,27.

Durch fünfstündiges Erhitzen des D-Hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrates in der Trockenpistole über P_2O_5 auf 100° und im Vakuum ließ sich das wasserfreie Salz erhalten.

$C_{27}H_{27}O_9N_3$ (537,5)	ber.	C 60,32	H 5,06	N 7,82
	gef.	60,22	5,23	7,78.

L-Phenylalanin-hydrazid-dibenzoyl-D-hydrogentartrat:

Ausbeute: 50% d. Th., bezogen auf Rohtartrat; Schmp. 192—193°.

$[\alpha]_D^{23}$: $-56,4^\circ$ ($c = 0,39$ in abs. Methanol).

$C_{27}H_{27}O_9N_3$ (537,5)	ber.	C 60,32	H 5,06	N 7,82
	gef.	60,04	5,21	7,92.

Aus den so gewonnenen optisch reinen diastereomeren Hydrazidtartraten wurden die Hydrazid-dihydrochloride entsprechend wie beim Valin und Leucin gewonnen.

D-Verbindung: Ausbeute: 85% d. Th.; Schmp. 153—155°.

$[\alpha]_D^{20}$: $-59,8^\circ$ ($c = 0,78$ in Wasser).

L-Verbindung: Ausbeute: 85% d. Th.; Schmp. 150—151°.

$[\alpha]_D^{20}$: $+60,2^\circ$ ($c = 0,83$ in Wasser).

$C_9H_{13}ON_3 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ (270,2)

	ber.	C 40,01	H 6,34	N 15,55
D-Verb.	gef.	40,26	6,38	15,40
L-Verb.	gef.	39,81	6,61	15,80.

Die kristallwasserfreien Phenylalaninhydrazid-dihydrochloride (gewonnen durch dreistündiges Erwärmen im Vakuum auf 140° über P_2O_5 in der Trockenpistole) lieferten folgende Daten:

D-Verbindung: $[\alpha]_D^{23}$: $-64,10^{\circ 15}$ ($c = 0,72$ in Wasser),

L-Verbindung: $[\alpha]_D^{23}$: $+64,35^\circ$ ($c = 0,75$ in Wasser).

$C_9H_{13}ON_3 \cdot 2 HCl$ (252,1)	ber.	C 42,86	H 5,99	N 16,66
D-Verb.	gef.	42,79	6,30	16,77
L-Verb.	gef.	42,90	6,31	16,89.

Da die Verseifung dieser Hydrazid-dihydrochloride zu den freien Aminosäureantipoden optisch reine Stoffe lieferte, lagen auch die Hydrazidsalze in optisch reiner Form vor.

Phenylalanin-hydrazid-dihydrochloride, dargestellt aus den Rohtartraten des Spaltungsansatzes:

D-Verbindung: $[\alpha]_D^{23}$: $-53,5^\circ$ ($c = 0,90$ in Wasser); Schmp. 148—151°.

L-Verbindung: $[\alpha]_D^{23}$: $+58,8^\circ$ ($c = 0,86$ in Wasser); Schmp. 149—150°.

$C_9H_{13}ON_3 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$ (270,2)	ber.	N 15,55
D-Verb.	gef.	N 15,35
L-Verb.	gef.	N 15,62.

Die Rohprodukte besaßen somit eine optische Reinheit von 90% bzw. über 95%.

Die Verseifung der reinen antipodischen Phenylalaninhydrazididihydrochlorid-mono-hydrate zum D- und L-Phenylalanin erfolgte, wie beim Valin beschrieben.

D-Phenylalanin: Ausbeute: 70% d. Th.; Schmp. 260—265°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$: +34,9° (c = 0,95 in Wasser)¹⁷⁾.

L-Phenylalanin: Ausbeute: 70% d. Th.; Schmp. 264—268°.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -34,9° (c = 1,02 in Wasser).

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (165,2)		ber.	N 8,48
	D-Verb.	gef.	8,49
	L-Verb.	gef.	8,27.

¹⁷⁾ E. FISCHER u. W. SCHOELLER, Liebigs Ann. Chem. **357**, 9 (1907).

*Halle (Saale), Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Uni-
versität.*

Bei der Redaktion eingegangen am 19. März 1959.